

(51)

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

C 07 d, 49/18

A 61 k

Doc Ref. FP3
Appl. No. 10/564,511

DEUTSCHES PATENTAMT



(52)

Deutsche Kl.: 12 p, 8/01
30 h, 2/36

(10)

(11)

Offenlegungsschrift 1 946 370

(21)

Aktenzeichen: P 19 46 370.8

(22)

Anmeldetag: 12. September 1969

(43)

Offenlegungstag: 22. April 1971

Ausstellungspriorität: —

(30)

Unionspriorität

(32)

Datum: —

(33)

Land: —

(31)

Aktenzeichen: —

(64)

Bezeichnung: Pyrazolderivate und Verfahren zu ihrer Herstellung

(61)

Zusatz zu: —

(62)

Ausscheidung aus: —

(71)

Anmelder: Byk-Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH, 7750 Konstanz

Vertreter: —

(72)

Als Erfinder benannt: Rainer, Georg, Dipl.-Chem. Dr.; Riedel, Richard, Dr.;
Klemm, Kurt; Dipl.-Chem. Dr.; 7750 Konstanz.

(56)

Rechercheantrag gemäß § 28 a PatG ist gestellt

Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften:

DT-PS 1 133 385

Chemical Abstracts, Bd. 48, 1954,

DT-AS 1 220 428

Sp. 11 398 a;

Zeitschrift: Chemical Abstracts, Bd. 41, Bd. 49, 1955, Sp. 4519 a

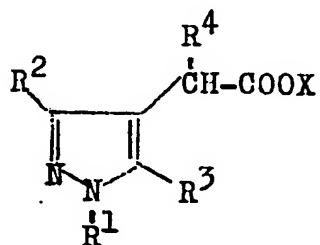
1947, Sp. 488 (GB-PS 558 774)

DT 1 946 370

Byk-Gulden Lomberg, Chemische Fabrik GmbH
775 Konstanz/Bodensee

Pyrazolderivate und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die Erfindung betrifft antiphlogistisch, analgetisch und antipyretisch wirkende subst. Pyrazol-4-essigsäuren und deren Salze mit anorganischen und organischen Basen der allgemeinen Formel I



I

sowie Verfahren zu deren Herstellung.

In der allgemeinen Formel I stehen R¹, R², R³, die entweder gleich oder verschieden sein können, für Wasserstoff, eine niedere oder mittlere, geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylgruppe, vorzugsweise mit 1-7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkyl- oder Cycloalkenylgruppe, vorzugsweise mit

1946370

3-7 Kohlenstoffatomen, einer Arylgruppe, vorzugsweise eine Phenylgruppe, die auch ein bis zwei gleiche oder verschiedene Substituenten, vorzugsweise Alkylgruppen mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Halogen, beispielsweise Fluor, Chlor und Brom, Alkoxy- oder Alkylmercaptogruppen mit 1-4 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethylgruppe und eine Phenylgruppe tragen kann, wobei nicht gleichzeitig R^2 Wasserstoff und R^3 Wasserstoff oder eine Methylgruppe sein soll, R^1 zusätzlich für eine Benzylgruppe, die im Ring auch als Substituenten ein Halogenatom oder eine Alkoxygruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen tragen kann, R^4 für eine niedere Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen, X für Wasserstoff oder ein salzbildendes pharmakologisch vertretbares ein- oder mehrwertiges Kation Y, beispielsweise Lithium, Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium und Aluminium oder ein, gegebenenfalls auch quartäres Ammoniumion von Stickstoffbasen, wie z.B. Ammoniak, Äthanolamin, Diäthanolamin, Triäthanolamin, Äthylendiamin, Glucosamin oder N-Methylglucosamin. Bei den erfindungsgemäss bevorzugten substituierten Pyrazol-4-essigsäuren haben die Substituenten folgende Bedeutung:

R^1 : $H-$, CH_3- , $CH_2=CH-CH_2-$, $n-C_4H_9-$, $(CH_3)_2CH-CH_2-CH_2-$, Cyclo- $C_6H_{11}-$, $C_6H_5-CH_2-$, $p-Cl-C_6H_4-CH_2-$, C_6H_5- , $p-Cl-C_6H_4-$, $m-Cl-C_6H_4-$, $o-Cl-C_6H_4-$, $p-CH_3-C_6H_4-$, $m-CF_3-C_6H_4-$, $p-CH_3O-C_6H_4-$, $3,4-(CH_3O)_2-C_6H_3-$, $p-C_6H_5-C_6H_4-$

R^2 : $H-$, CH_3- , $(CH_3)_2CH-CH_2-$, Cyclo- $C_6H_{11}-$, C_6H_5- , $p-Cl-C_6H_4-$, $m-CH_3O-C_6H_4-$

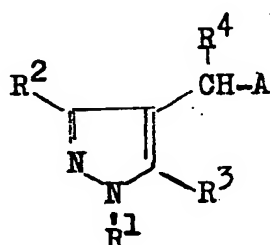
R^3 : CH_3- , $(CH_3)_2CH-CH_2-$, C_6H_5- , $p-CH_3-C_6H_4-$, $p-Cl-C_6H_4-$, $m-CH_3O-C_6H_4-$

R^4 : H , CH_3 .

1946370

Die Verfahren zur Herstellung der neuen Pyrazol-4-essigsäuren und ihrer Salze der allgemeinen Formel I sind dadurch gekennzeichnet, dass man

a) Verbindungen der allgemeinen Formel II,



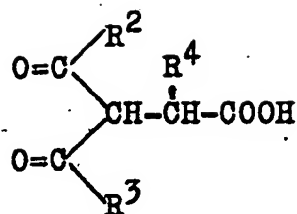
II

in der A für ein funktionelles Derivat der Carboxylgruppe, vorzugsweise für eine Ester-, Thioester-, Amid-, Thioamid-, Hydrazid-, Azid-, Iminoester-, Amidin-, Nitril-, Hydroxamsäure- oder Trihalogenmethangruppe steht und die Reste R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, in neutralem, saurem oder alkalischem Milieu der Hydrolyse oder, wenn A für eine tertiäre Alkylestergruppe, vorzugsweise eine tertiäre Butylestergruppe, steht, der Thermolyse und wenn A für eine Benzylestergruppe steht, der Hydrogenolyse unterwirft und die Säuren der Formel I ($X=H$) gegebenenfalls durch Ansäuern aus den Lösungen ihrer Salze in Freiheit setzt bzw. die Salze durch Einengen oder Aussalzen aus der alkalischen Lösung ausfällt,

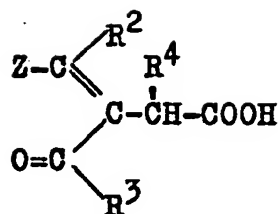
b) β -Dicarbonylverbindungen der Formel III bzw. die Derivate deren Enolform der Formel IV, mit Hydrazinen der Formel V umgesetzt, wobei in den Formeln III - V

109817/2203

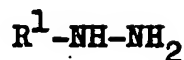
BAD ORIGINAL



III



IV

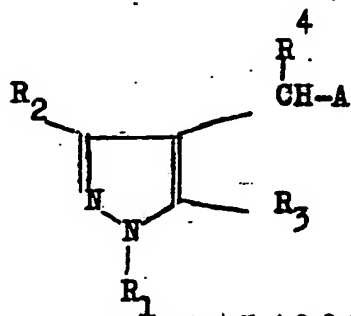


V

die Substituenten R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die gleiche Bedeutung haben wie in Formel I und Z für die Gruppen OH, OR, OCOR, NH_2 und NR^2 sowie R für einen Niederalkylrest stehen,

- c) die Salze der Formel I ($\text{X}=\text{Y}$) durch Umsetzung der freien Säuren mit entsprechenden anorganischen und organischen Basen gewinnt oder über eine doppelte Umsetzung durch Austausch des Kations Y_1 in einem Salz der Formel I ($\text{X}=\text{Y}_1$) gegen ein anderes Kation Y_2 , wobei Y_1 und Y_2 ungleich, aber sonst gleichbedeutend mit Y sind.

Die substituierten Pyrazol-4-essigsäurederivate der Formel II



109817/2203

in denen A für COOCH_3 , COOC_2H_5 , CN und CONH_2 steht und die Substituenten R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die Bedeutung

R^1 : H-, CH_3 -, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$ -, $\text{n-C}_4\text{H}_9$ -, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -,
 Cyclo- C_6H_{11} -, $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2$ -, p-Cl- $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$ -, C_6H_5 -, p-Cl-
 C_6H_4 -, m-Cl- C_6H_4 -, o-Cl- C_6H_4 -, p- $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4$ -, m- CF_3 -
 C_6H_4 -, p- $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$ -, 3,4- $(\text{CH}_3\text{O})_2-\text{C}_6\text{H}_3$ -, p- $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}_6\text{H}_4$ -
 R^2 : H-, CH_3 -, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2$ -, Cyclo- C_6H_{11} -, C_6H_5 -, p-Cl- C_6H_4 -,
 m- $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$ -
 R^3 : CH_3 -, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2$ -, C_6H_5 -, p- $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4$ -, p-Cl- C_6H_4 -,
 m- $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$ -
 R^4 : H, CH_3

haben, sind neue Verbindungen.

Die Erfindung betrifft ferner pharmazeutische Zubereitungen, die eine wirksame Dosis einer Verbindung der Formel I neben gebräuchlichem Zusatz- und Trägerstoffen enthalten, sowie Verfahren zu deren Herstellung.

Es wurde gefunden, dass substituierte Pyrazol-4-essigsäuren und ihre Salze der Formel I bei geringer Toxizität ausgeprägte antiphlogistische, analgetische und temperatursenkende Wirkung aufweisen. Aus einigen ausgewählten, in den Tabellen 1 und 2 zusammengestellten Beispielen ist ersichtlich, dass die erfindungsgemässen Verbindungen den aufgeführten Vergleichspräparaten durch ihre stärkere entzündungshemmende bzw. analgetische Wirkung und durch ihre grössere therapeutische Breite überlegen sind.

Tabelle 1: Entzündungshemmende Wirkung von Pyrazolen der Formel I am Carragenin-Ödem der Rattenhinterpfote 1) und am Ultraviolett-Erythem der Meerschweinchen-Rückenhaut

Antiphlogistische Wirkg.				Toxizität	
Hemmung des Carrag.-Oedems um 40% durch mg/kg oral				UV-Erythema um 50% durch mg/kg oral	LD 50 nach einmaliger Gabe an d. Maus i.p. mg/kg
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Rel. Wirkg.	Rel. Wirkg.
Phenylbutazon					
C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	H	30	1,0
n-C ₄ H ₉ -	CH ₃ -	CH ₃ -	H	5	6,0
p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	CH ₃ -	CH ₃ -	H	50	0,6
C ₆ H ₅ -	CH ₃ -	C ₆ H ₅ -	H	50	0,6
C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	CH ₃	30	1,0
				16	1,0
				3	5,3
				20	0,8
				5	3,2
					250
					312
					>1400
					>1000
					>500
					199

- 1) WINTER, RISLEY u. NUSS, Proc. Soc. exp.Biol.Med. 111, 544 (1962)
- 2) WINDER et al., Arch.int.Pharmacodyn. 116, 261 (1958)
- 3) Dosis, nach der innerhalb 72 Stunden nach Substanzgabe 50 % der Tiere starben.

Darüber hinaus wirken die Substanzen temperatursenkend:
60 mg/kg i.p. verabreichte 1,3,5-Triphenyl-pyrazol-4-essigsäure bzw. 25 mg/kg 3,5-Diphenyl-1-(p-Chlorphenyl)-pyrazol-4-essigsäure senken die Normaltemperatur der Ratte um 1,5° C. Beide Verbindungen sind damit stärker wirksam als Aminophenazon, von dem für den gleichen Effekt 70 mg/kg i.p. benötigt werden.

Tabelle 2: Analgetische Wirkung von Pyrazolen der Formel I.

I				Analgetische Wirkung ^{*)}	
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	mg/kg oral	Rel. Wirkung
Aminophenazon				140	1,0
C ₆ H ₅ -	H-	p-Cl-C ₆ H ₄ -	H	70	2,0
C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	H	80	1,8
p-Cl-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	H	55	2,5
C ₆ H ₅ -	p-Cl-C ₆ H ₄ -	p-Cl-C ₆ H ₄ -	H	20	7,0
C ₆ H ₅ -	m-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	m-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	H	55	2,5

*) gemessen an der durchschnittlichen Verzögerung der Abwehrreaktion der Maus um 40 % während 2 Stunden bei Reizung der Schwanzwurzel mit einem Brennstrahl.

Die erfindungsgemässen Verbindungen kommen vor allem für die Behandlung der verschiedenartigsten rheumatischen oder anderen entzündlichen Krankheitsprozessen, wie z.B. von progressiver chronischer Polyarthrititis, rheumatischem Fieber, Reizzuständen bei Arthrosen, schmerzhaften postoperativen Schwellungen und Entzündungen, Gelenkergüssen, Verstauchungen etc., in Betracht.

Pharmazeutische Zubereitungen können oral, rektal oder als Lösungen von Salzen parenteral, z.B. intramuskulär oder intravenös, verabreicht werden.

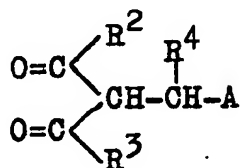
Für die orale Anwendung kann der Wirkstoff in Form von Tabletten, Granulat, Kapseln, Sirup oder trinkbaren

Lösungen verabreicht werden. Zum Schutze der Wirkstoffe können Tabletten mit einem gegen Magensäure resistenten Überzug versehen werden.

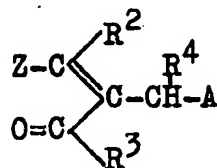
Tabletten können übliche Trägerstoffe wie Lactose, Saccharose, Mais- oder Kartoffelstärke, Amylopektin, Gelatine, Äthylcellulose, Gummi arabicum, Talkum und Gleitmittel wie Magnesium- oder Calciumstearat oder Polyäthylenglykol enthalten.

Die rektale Anwendung kann in Form von Suppositorien erfolgen, während für eine parenterale Applikation sterile, insbesondere isotonische Lösungen infrage kommen.

Die Pyrazole der allgemeinen Formel II können auf verschiedene Weise aufgebaut werden. Besonders glatt und in guten Ausbeuten verläuft die Umsetzung von β -Dicarbonylverbindungen der Formel VI bzw. deren Derivaten VII der Enolform mit Hydrazinen der Formel V bzw. deren Salzen, wobei in den Formeln VI und VII die Substituenten die vorstehend genannten Bedeutungen haben.



VI



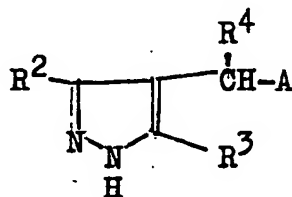
VII

Es ist zwar bekannt, dass β -difunktionelle Verbindungen wie β -Diketone oder α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen mit einer Hydroxy-, Alkoxy-, Acyloxy-, Halogen- oder gegebenenfalls substituierten Aminogruppe in β -Stellung

sich mit Hydrazinen zu Pyrazolen umsetzen, es ist jedoch überraschend, dass die Verbindungen der Formeln ~~III~~ VI und VII ~~und VIII~~ mit Hydrazinen der Formel V nur zu den Pyrazol-4-essigsäurederivaten der Formel II reagieren und nicht zu Pyridazinonderivaten, zu denen sich γ -Ketocarbonsäuren in der Regel mit Hydrazinen umsetzen (T.L.JACOBS in Elderfield, Heterocyclic Compounds, S. 116, John Wiley and Sons, 1957).

Die Umsetzung der Verbindungen der Formeln VI und VII mit Hydrazinen der Formel V bzw. deren Salzen zu Derivaten entsprechender Pyrazol-4-essigsäuren kann lösungsmittelfrei oder in einem inerten Lösungsmittel, beispielsweise in niederen Alkoholen, Kohlenwasserstoffen, Chlorkohlenwasserstoffen, Äthern, niederen Alkyläthern von Äthylenglykol oder Diäthylenglykol, niederen aliphatischen Carbonsäuren, Dimethylformamid oder N-Methylpyrrolidon, bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur durchgeführt werden. Die Reaktionsprodukte werden in üblicher Weise durch Einengen, Destillieren oder Umkristallisieren gewonnen.

Ferner besteht die Möglichkeit, 1H-Pyrazole der Formel VIII

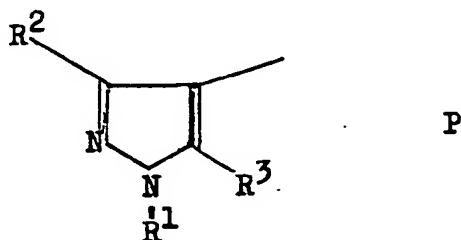


VIII

mit Alkylierungsmitteln R^1Q umzusetzen, wobei R^1 vorzugsweise einen Alkyl-, Alkenyl- oder Aralkylrest und Q den Rest einer starken Säure, beispielsweise Halogen, Alkylsulfonyl oder p-Tolylsulfonyl, bedeuten. Die Alkylierung

kann in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels vorgenommen werden, beispielsweise kommen in Frage Alkali- und Erdalkalimetalle, -hydroxide, -hydride, -amide und -carbonate oder organische Stickstoffbasen wie beispielsweise Pyridin oder Triäthylamin. Als Lösungsmittel für die Umsetzung seien beispielsweise aromatische Kohlenwasserstoffe, Alkohole und aprotische dipolare Verbindungen wie N-Methylpyrrolidon und Dimethylsulfoxid genannt.

Für die Herstellung von Pyrazolderivaten $P-CHR^4-COOH$ (I) bzw. $P-CHR^4-A$ (II), wobei in P die Reste R^1 , R^2 und R^3



vorgenannte Bedeutung haben, stehen prinzipiell noch andere bekannte Verfahren zur Verfügung. Beispielsweise können Verbindungen der Formel I direkt durch Oxydation von Alkoholen $P-CHR^4-CH_2OH$ oder Aldehyden $P-CHR^4-CHO$, ferner durch Decarboxylierung von Malonsäurederivaten $P-CR^4(COOH)_2$ oder durch Umsetzung von metallorganischen Verbindungen, wie $P-CHR^4MgHal$, mit Kohlendioxid gewonnen werden. Aus Halogenalkylpyrazolen $P-CHR^4-Hal$ und Alkalcyaniden können die Nitrile $P-CHR^4-CN$, aus den 4-Acetylpyrazolen $P-COCH_3$ nach Willgerodt-Kinder mit Aminen und Schwefel entsprechende Pyrazol-4-essigsäurethioamide hergestellt werden. Durch Säurespaltung von Verbindungen $P-CR^4(Acyl)-A$ können ebenfalls Verbindungen der Formel II erhalten werden.

Die Ausgangsverbindungen III, IV, VI und VII können nach verschiedenen, z.T. bekannten, Verfahren hergestellt werden, beispielsweise 3.3-Diacetylpropionsäure aus α -Angelicalacton, Essigsäureanhydrid und Bortrifluoridätherat (Suomen Kemistilehti, 28 B, 87 (1955)) oder 3.3-Diacetylpropionsäureäthylester durch Alkylierung von Acetylaceton mit Bromessigsäureäthylester (Soc. 1958, 4254). Unter verbesserten Bedingungen lassen sich auch andere β -Diketone in hohen Ausbeuten mit Bromessigester, aber auch mit anderen Derivaten niederer α -Halogenalkonsäuren, wie beispielsweise α -Brompropionestern oder Chloracetonitril, in 4-Stellung alkylieren. Die bisher nicht beschriebenen 4-Dialkylamino-3-acyl-buten-(3)-säurederivate sind entweder durch Umsetzung von 3.3-Diacylpropionsäurederivaten mit Dialkylaminen oder durch Acylierung von 3-Acylpropionsäurederivaten in 2-Stellung beispielsweise mit Amidacetalen oder Aminalestern herstellbar. 4-Alkoxy- und 4-Acyloxy-3-acyl-buten-(3)-säurederivate sind auf übliche Weise durch Alkylierung oder Acylierung entsprechender enolisierter 3.3-Diacylpropionsäurederivate zugänglich.

Die Hydrolyse der Pyrazol-4-essigsäurederivate der Formel II in alkalischem, saurem oder neutralem Milieu kann nach den üblichen Methoden, gegebenenfalls bei erhöhter Temperatur und in Gegenwart eines Lösungsvermittlers, wie beispielsweise niederen Alkoholen, Dioxon oder Aceton, durchgeführt werden. Zur Reinigung der Pyrazol-4-essigsäuren kann deren alkalische Lösung mit einem organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Äther, Benzol, Chlorbenzol, Chloroform oder Methylenchlorid, extrahiert werden.

Eine besondere Ausführungsform des Verfahrens besteht darin, dass mehrere Verfahrensschritte hintereinander ohne Isolierung oder Reinigung von Zwischenprodukten ausgeführt werden, beispielsweise die Alkylierung von β -Dicarbonylverbindungen zu Verbindungen der Formel VI, deren Umsetzung mit Hydrazinen V zu Verbindungen der Formel II mit nachfolgender Hydrolyse zu den Verbindungen der Formel I, wobei die freien Säuren trotzdem in hoher Ausbeute und Reinheit anfallen.

Die Herstellung von Salzen der Pyrazol-4-essigsäuren der Formel I ($X=Y$) kann in an sich bekannter Weise in wässriger oder organischer Lösung vorgenommen werden.

Beispiel 1

- (a) 3.7 g 3.3-Diacetyl-propionsäureäthylester, 1.2 g Eisessig und 2.2 g Phenylhydrazin werden in 40 ml Äthanol 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Einengen i. Vak. wird der Rückstand mit Petroläther verrieben, abgenutscht und zweimal aus Äthanol und Wasser umkristallisiert. Man erhält 4,1 g 3.5-Dimethyl-1-phenyl-pyrazol-4-essigsäureäthylester; Ausbeute 81 % der Theorie. F. 86 - 87°.

Der als Ausgangsmaterial benötigte 3.3-Diacetyl-propionsäure-äthylester kann z.B. wie folgt in nicht beanspruchter Weise hergestellt werden: Zu 60 g Acetyl-aceton in einer Mischung aus 120 ml Wasser und 140 ml Dioxan wird bei 20° unter Kühlung eine Lösung von 33.6 g Kaliumhydroxid in 30 ml Wasser zugetropft und dann in 3 Stunden bei derselben Temperatur 101 g

Bromessigester. Man rührt noch 20 Stunden bei Raumtemperatur, engt ein, äthert aus, trocknet die ätherische Lösung über Magnesiumsulfat und destilliert über eine Kolonne; Ausbeute 45 % der Theorie.

Kp.₁₀ 125-127°.

- (b) 3.5 g des Pyrazolessigsäureesters, 1.0 g Natriumhydroxid, 10 ml Wasser und 10 ml Äthanol werden 15 Min. zum Sieden erhitzt. Die Lösung wird auf pH 9-10 abgestumpft, der Alkohol abdestilliert, die wässrige Lösung mit Äther oder Benzol ausgeschüttelt und mit Aktivkohle geklärt. Durch Ansäuern mit Salzsäure erhält man 2.7 g 3.5-Dimethyl-1-phenyl-pyrazol-4-essigsäure; Ausbeute 86 % der Theorie. F. 137-139°. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol und Wasser schmilzt die Säure bei 138 - 139°.
- (c) 20 g Acetylaceton werden zu einer Aufschlammung von 10 g 50 %igem Natriumhydrid (Suspension in Paraffinöl) in 100 ml Dimethylformamid getropft. Nach beendeter Wasserstoffentwicklung tropft man bei Raumtemperatur 31 g Bromessigsäure-methylester zu und rührt 15 Stunden nach. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand in Äther aufgenommen und mit Wasser ausgeschüttelt. Durch Destillation erhält man 26 g rohen 3.3-Diacetylpropionsäure-methylester vom Kp.₁₀ 112-117°. Das Destillat wird mit 16,5 g Phenylhydrazin und 9 g Eisessig in 100 ml Äthanol wie unter (a) beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält 28 g rohen 3.5-Dimethyl-1-phenyl-pyrazol-4-essigsäure-methylester, der nach dem Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser bei 63-64° schmilzt. Durch Verseifung des Esters

analog (b) erhält man 24 g 3.5-Dimethyl-1-phenyl-pyrazol-4-essigsäure; Ausbeute 52 % der Theorie, bezogen auf Acetylaceton. F. 137 - 139°.

- (d) 3 g 3.5-Dimethyl-1-phenol-pyrazol-4-acetamid (F. 169-170°) wird mit 30 ml 25 %iger Salzsäure 0.5 Stunden gekocht. Die übliche Aufarbeitung (pH-4-5) liefert 2.5 g 3.5-Dimethyl-1-phenyl-pyrazol-4-essigsäure vom F. 137 - 139°; Ausbeute 83 % der Theorie.
- (e) Die saure Verseifung von 3.5-Dimethyl-1-phenyl-pyrazol-4-acetonitril (F. 69-70°) analog (d) ergibt die freie Säure vom F. 138-139° in 92 % Ausbeute.
- (f) 6 g 3.5-Dimethyl-1-phenyl-4-acetyl-pyrazol (GRAND-BERG et al., C.A. 63, 16332 f (1965)), 1.0 g Schwefel und 4.5 g Morpholin werden 10 Stunden zum Sieden erhitzt. Man giesst auf Eis und hydrolisiert das rohe 3.5-Dimethyl-1-phenyl-4-thioacetmorpholid durch Kochen mit 60 ml 20 %iger Salzsäure. Man filtriert und erhält durch die übliche Aufarbeitung 4.4 g 3.5-Dimethyl-1-phenyl-pyrazol-4-essigsäure; Ausbeute 67 % der Theorie. F. 136-137°.

Beispiel 2

- (a) 80.0 g 3.3-Dibenzoyl-propionsäure-äthylester, 32 g Phenylhydrazin und 20 g Eisessig werden in einer Stickstoffatmosphäre 6.5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Man destilliert die Hauptmenge Eisessig ab, löst den Rückstand in 700 ml Benzol und schüttelt mit Wasser aus. Das Benzol wird abdestilliert und der Rückstand mit 300 ml Äthanol, 300 ml Wasser und 20 g Natriumhydroxid 1 Stunde am Sieden erhitzt. An-

109817727113

schliessend destilliert man den Alkohol ab, verdünnt mit Wasser auf ca. 1 Ltr., schüttelt mit Benzol aus, klärt in der Siedehitze mit Aktivkohle und säuert unter Rühren bei Raumtemperatur langsam auf ca. pH 3 an. Die Lösung wird dann kurz bei 50-60° gerührt, der Niederschlag abgesaugt und mit warmem Wasser gewaschen. Man erhält 81 g 1.3.5-Triphenylparazol-4-essigsäure vom F. 210-212°; Ausbeute 89 % der Theorie. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol/Wasser steigt der Schmelzpunkt auf 211-212°.

- (b) Der als Ausgangsprodukt benötigte 3.3-Dibenzoyl-propionsäureäthylester wird wie folgt hergestellt: Eine Lösung von 100 g 1.3-Diphenyl-1.3-propandion in 200 ml Dimethylformamid wird bei Raumtemperatur zu einer Aufschlammung von 21.5 g 50 proz. Natriumhydrid (Suspension in Paraffinöl) in 400 ml Dimethylformamid getropft. Nach beendeter Wasserstoffentwicklung lässt man bei Raumtemperatur in etwa 2 Stunden 82 g Bromessigsäureäthylester zulaufen und rührt noch 20 Stunden nach. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand in Benzol aufgenommen und bei pH 4 mit Wasser ausgeschüttelt. Die benzolische Lösung wird getrocknet und eingeengt und der Rückstand aus Cyclohexan/Petroläther (Sdp. 50-70°) umkristallisiert. Man erhält 115 g Produkt, welches bei 81-83° schmilzt; Ausbeute 83 % der Theorie. F. 83-84° nach nochmaligem Umkristallisieren.
- (c) Setzt man den unter (b) durch Einengen erhaltenen Rückstand ohne Umkristallisieren mit Phenylhydrazin und Eisessig direkt weiter nach (a) um, erhält man

1.3.5-Triphenyl-pyrazol-4-essigsäure in 76 % Ausbeute, bezogen auf eingesetztes 1.3-Diphenyl-1.3-propandion. F. 210-212°.

Beispiel 3

- (a) 6.1 g 3.4-Dimethoxy-phenylhydrazin-hydrochlorid, 5.6 g 3.3-Diacetyl-propionsäure-äthylester und 2.5 g wasserfreies Natriumacetat werden in 50 ml Äthanol 3 Stunden zum Sieden erhitzt. Man engt ein, nimmt in Äther auf, schüttelt mit Wasser jeweils bei pH 5 und aus pH 9 und destilliert die organische Phase. Es gehen 6.0 g kristallisierendes Öl vom Kp. $_{0,01}$ 187-190° über, welches aus Toluol/Petroläther umkristallisiert wird. Man erhält 4.8 g 3.5-Dimethyl-1-[3.4-dimethoxy-phenyl-(1)]-pyrazol-4-essigsäure-äthylester; Ausbeute 50 % der Theorie. F. 55-56°.
- (b) 3.0 g des Esters werden wie in Beispiel 1(b) mit 0.8 g Kaliumhydroxid in 25 ml Wasser und 25 ml Äthanol verseift und weiter behandelt. Man erhält 2.4 g 3.5-Dimethyl-1-[3.4-dimethoxy-phenyl-(1)]-pyrazol-4-essigsäure; Ausbeute 88 % der Theorie. F. 171-172°.

Beispiel 4

- (a) 8.0 g p-Tolylhydrazin-hydrochlorid, 9.3 g 3.3-Diacetyl-propionsäure-äthylester, 4.1 g wasserfreies Natriumacetat und 70 ml Äthanol werden 1.5 Stunden zum Sieden erhitzt und wie in Beispiel 3 aufgearbeitet. Man erhält durch Destillation 12.1 g 3.5-Dimethyl-1-

(p-tolyl)-pyrazol-4-essigsäureäthylester als viskoses Öl vom Kp._{0.001} 145-146°; Ausbeute 89 % der Theorie. Zur Analyse wird nochmals destilliert: n_D^{20} 1.5455.

- (b) 8.2 g des Esters werden mit 2.5 g Kaliumhydroxid in 15 ml Wasser und 15 ml Äthanol wie in Beispiel 1 (b) verseift und isoliert. Man erhält 6.0 g 3.5-Dimethyl-1-(p-tolyl)-pyrazol-4-essigsäure; Ausbeute 82 % der Theorie. F. 119-121°.

Beispiel 5

14.9 g 3.3-Diacetyl-propionsäure-äthylester, 14.1 g (α, α, α -Trifluor-m-tolyl)-hydrazin, 4.8 g Eisessig und 100 ml Äthanol werden 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Man engt ein und erhält durch Destillation 22.3 g rohen 3.5-Dimethyl-1-(α, α, α -trifluor-m-tolyl)-pyrazol-4-essigsäure-äthylester, der mit 4.0 g Natriumhydroxid wie in Beispiel 1 (b) verseift und weiterverarbeitet wird. Die Säure wird aus der alkalischen Lösung unter Zusatz von 2 % Eisessig mit Salzsäure gefällt. Man erhält 18.4 g 3.5-Dimethyl-1-(α, α, α -trifluor-m-tolyl)-pyrazol-4-essigsäure; Ausbeute 77 % der Theorie, bez. auf 3.3-Diacetyl-propionsäure-äthylester. F. 80-82°. Nach dem Umkristallisieren aus verdünnter Essigsäure F. 83-85°.

Beispiel 6

- (a) 9.3 g 3.3-Diacetyl-propionsäure-äthylester, 8.7 g p-Methoxyphenylhydrazin-hydrochlorid und 4.1 g wasserfreies Natriumacetat werden in 70 ml Äthanol 2.5 Stun-

den zum Sieden erhitzt und die Lösung eingeengt. Der Rückstand wird mit Äther versetzt, die ätherische Phase mit Wasser ausgeschüttelt und eingeengt. Der kristalline Rückstand wird zweimal aus Äthanol und Wasser umkristallisiert. Man erhält 9.2 g 3.5-Dimethyl-1-(p-methoxyphenyl)-pyrazol-4-essigsäure-äthylester; Ausbeute 64 % der Theorie. F. 71-72°.

- (b) 8.0 g des Esters werden mit äthanolischer Natronlauge wie in Beispiel 2 verseift und ausgefällt, sowie durch Lösen in Natronlauge und Fällen mit Salzsäure gereinigt. Man erhält 6.1 g 3.5-Dimethyl-1-(p-methoxy-phenyl)-pyrazol-4-essigsäure; Ausbeute 84 % der Theorie. F. 154-155°.

Beispiel 7

4.0 g 3.3-Diacetyl-propionsäure, 4.9 p-Chlor-phenylhydrazin-sulfat und 2.1 g wasserfreies Natriumacetat werden in 30 ml Eisessig 3 Stunden auf 60° erwärmt. Man engt ein, versetzt mit Wasser und kristallisiert den ausgefallten Niederschlag aus Äthanol und Wasser um. Man erhält 5.5 g 3.5-Dimethyl-1-(p-chlor-phenyl)-pyrazol-4-essigsäure; Ausbeute 83 % der Theorie. F. 176-177°.

Beispiel 8

Auf analoge Weise wie in Beispiel 7 wird aus 3.3-Diacetyl-propionsäure, m-Chlor-phenylhydrazin-sulfat und Natriumacetat die 3.5-Dimethyl-1-(m-chlorphenyl)-pyrazol-4-essigsäure in 87 % Ausbeute gewonnen. F. 132°.

Beispiel 9

- (a) Zu 18.6 g 3.3-Diacetyl-propionsäure-äthylester und 9.0 g Eisessig in 150 ml Methanol werden bei Raumtemperatur 5.3 g Hydrazinhydrat in 30 Min. zugetropft, anschliessend erhitzt man 3 Stunden zum Sieden. Man engt ein und destilliert. Bei 142-150°/0,05 Torr gehen 16.2 g 3.5-Dimethyl-1H-pyrazol-4-essigsäure-äthylester als kristallisierendes Öl über; Ausbeute 89 % der Theorie. Nach chromatographischer Reinigung und Destillation steigt der Schmelzpunkt auf 39-41°.
- (b) 3.6 g 3.5-Dimethyl-1H-pyrazol-4-essigsäure-äthylester und 20 ml 2n Natronlauge werden 30 Min. zum Sieden erhitzt, die Lösung geklärt, auf etwa die Hälfte eingengt, mit konz. Salzsäure tropfenweise auf pH 4 angesäuert und im Eis gekühlt. Man erhält 2.5 g 3.5-Dimethyl-1H-pyrazol-4-essigsäure; Ausbeute 81 % der Theorie. F. 191-192°.

Beispiel 10

- (a) 10.9 g 3.5-Dimethyl-1H-pyrazol-4-essigsäure-äthylester (Beispiel 9 (a)) werden in eine Lösung von 1.4 g Natrium in 20 ml Methanol eingetragen, die Lösung i. Vak. eingengt und der Rückstand in 50 ml 1.2-Dimethoxyäthan aufgenommen. Man setzt 15 g n-Butylbromid zu, kocht 5 Stunden unter Rückfluss, engt ein, nimmt in Äther auf, schüttelt mit verdünnter Sodalösung aus und trocknet über Calciumchlorid. Durch Destillation erhält man 10 g 3.5-Dimethyl-1-n-butylpyrazol-4-essigsäure-äthylester; Ausbeute 70 % der Theorie. Kp._{0.001} 86-87°.

- (b) Durch Verseifung des Esters analog dem in Beispiel 1 (b) beschriebenen Verfahren wird 3.5-Dimethyl-1-n-butyl-pyrazol-4-essigsäure in 91 % Ausbeute erhalten. F. 97-98°.

Beispiel 11

- (a) 2.6 g 50 proz. Natriumhydrid (in Paraffinöl) werden in 30 ml absol. Dimethylformamid suspendiert und 9.1 g 3.5-Dimethyl-1H-pyrazol-4-essigsäure-äthylester (Beispiel 9 (a)), gelöst in 10 ml Dimethylformamid, bei Raumtemperatur zugetropft. Die Lösung wird bis zur Beendigung der Wasserstoffentwicklung gerührt (15 Min.), dann in 30 Min. eine Lösung von 10 g Isoamylbromid in 10 ml Dimethylformamid zugetropft und anschliessend 15 Stunden bei Raumtemperatur und 3 Stunden bei 40° gerührt. Man neutralisiert den Ansatz, destilliert das Lösungsmittel i.Vak. ab, setzt ca. 70 ml Wasser zu, stellt auf ca. pH 10 ein und äthert aus. Durch Destillation erhält man 10.2 g 3.5-Dimethyl-1-isoamyl-pyrazol-4-essigsäure-äthylester; Ausbeute 81 % der Theorie. Kp._{0.001} 96-99°.
- (b) Aus dem Äthylester wird analog dem in Beispiel 1 (b) beschriebenen Verfahren in 78 % Ausbeute 3.5-Dimethyl-1-isoamyl-pyrazol-4-essigsäure erhalten. F. 135-136°.

Beispiel 12

- (a) Analog Beispiel 11 werden aus 8.0 g 3.5-Dimethyl-1H-pyrazol-4-essigsäure-äthylester (Beispiel 9 (a)), 2.2 g 50 proz. Natriumhydrid (in Paraffinöl) und

7.0 g Allylbromid 8.7 g 3.5-Dimethyl-1-allyl-pyrazol-4-essigsäure-äthylester gewonnen; Ausbeute 89 % der Theorie. Kp. 0.001 79-82°.

- (b) 5.0 g Ester werden in 25 ml Methanol und 10 ml Wasser vorgelegt und in der Siedehitze 11.3 ml 2n Natronlauge so zugetropft, dass der pH < 10 bleibt. Die Aufarbeitung erfolgt entsprechend Beispiel 1 (b). Man erhält 2.1 g 3.5-Dimethyl-1-allyl-pyrazol-4-essigsäure, Ausbeute 48 % der Theorie. F. 139-140°.

Beispiel 13

Zu 1.27 reinem Natriumhydrid in 70 ml 1.2-Dimethoxyäthan werden portionsweise 9.1 g 3.5-Dimethyl-1H-pyrazol-4-essigsäure-äthylester (Beispiel 9 (a)) unter leichtem Kühlen zugegeben. Nach Beendigung der Gasentwicklung werden 10.0 g Benzylchlorid in 1 Std. zugetropft und 3 Std. bei Raumtemperatur sowie 24 Std. bei Siedetemperatur gerührt. Die Lösung wird filtriert, eingeeengt und der rohe Pyrazol-essigester mit 70 ml Methanol und 80 ml 1n Natronlauge 15 Min. zum Sieden erhitzt. Die weitere Aufarbeitung erfolgt analog Beispiel 1 (b). Man erhält 7.3 g 3.5-Dimethyl-1-benzyl-pyrazol-4-essigsäure vom Schmelzpunkt 119-121°; Ausbeute 60 % der Theorie. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser F. 120-122°.

Beispiel 14

3.5-Dimethyl-1H-pyrazol-4-essigsäure-äthylester (Beispiel 9 (a)) werden ähnlich Beispiel 13 mit p-Chlorbenzylchlorid und Natriumhydrid in Dimethylformamid bei Raumtemperatur alkyliert und dann verseift. Man erhält 65 %

der Theorie 3.5-Dimethyl-1-(p-chlor-benzyl)-pyrazol-4-essigsäure. F. 173-174°.

Beispiel 15

(a) 4.0 g 4-Hydrazinobiphenyl (Herstllg. vgl. H. Niwa, C.A. 52, 7233 f. (1958)), 4.1 g 3.3-Diacetyl-propionsäure-äthylester, 1.3 g Eisessig und 30 ml Äthanol werden 3 Stunden zum Sieden erhitzt, der Lösung 25 ml 2n Natronlauge zugesetzt und nochmals 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Man stellt die Lösung auf pH 9-10 ein, destilliert das Äthanol ab, verdünnt mit Wasser, klärt mit Aktivkohle und säuert auf pH 4 an. Der ausgefällte Niederschlag wird einmal aus Methanol/Wasser und einmal aus Toluol umkristallisiert. Man erhält 5.1 g 3.5-Dimethyl-1-(p-biphenylyl)-pyrazol-4-essigsäure; Ausbeute 77 % der Theorie. F. 158-160°.

(b) Die Komponenten werden wie unter (a) 3 Stunden zum Sieden erhitzt, die Lösung i. Vak. eingeengt und mit 30 ml 25 %iger Salzsäure 2 Stunden gekocht. Durch Abstumpfen auf pH 4 erhält man wie unter (a) beschrieben die freie Säure in 72 % Ausbeute. F. 157-159°.

Beispiel 16

3.0 g 3-Benzoyl-lävulinsäure-äthylester, 1.3 g Phenylhydrazin und 0.15 ml 2n Salzsäure werden in 25 ml n-Butanol 1.5 Stunden zum Sieden erhitzt. Man engt i. Vak. ein, versetzt mit Benzol und schüttelt die Lösung bei pH 4 mit Wasser aus. Nach dem Einengen der benzolischen Lösung erhitzt man mit 15 ml Äthanol und 20 ml 1n Natron-

lauge 15 Min. zum Sieden und arbeitet weiter auf wie in Beispiel 1 (b). Man erhält 3.3 g 3-Methyl-1.5-diphenylpyrazol-4-essigsäure vom F. 159-161°; Ausbeute 93 % der Theorie. F. 163-164° nach dem Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser.

3-Benzoyl-lävulinsäure-äthylester stellt man in nicht beanspruchter Weise her durch Alkylierung von Benzoyl-aceton in absol. Dimethylformamid mit einem geringen Überschuss Bromessigsäureäthylester in Gegenwart von Natriumhydrid; Ausbeute 79 % der Theorie. Kp._{0,03} 140-141°; n_D^{20} 1.5196.

Beispiel 17

3.7 g 3-Benzoyl-lävulinsäure-äthylester, 2.9 g m-Chlorphenyl-hydrazin-sulfat und 1.2 g Natriumacetat werden in 45 ml n-Butanol 1.5 Stunden zum Sieden erhitzt und i.Vak. eingeengt. Der rohe Ester wird mit 20 ml Äthanol und 22 ml 1n Natronlauge verseift und wie in Beispiel 1 (b) gewonnen. Man erhält 3.7 g 3-Methyl-5-phenyl-1-(m-chlorphenyl)-pyrazol-4-essigsäure; Ausbeute 75.5 % der Theorie. F. 147-149°.

Beispiel 18

Aus 3-Benzoyl-lävulinsäure-äthylester und p-Chlorphenylhydrazin-sulfat erhält man analog Beispiel 17 3-Methyl-5-phenyl-1-(p-chlor-phenyl)-pyrazol-4-essigsäure in einer Ausbeute von 73.5 % der Theorie. F. 153-154°.

Beispiel 19

- (a) 6.7 g 3-Benzoyl-lävulinsäure-äthylester, 5.0 g 4-Hydrazinobiphenyl, 1.6 g Eisessig und 50 ml n-Butanol werden 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Man engt ein, nimmt in Äther auf und schüttelt mit Wasser jeweils bei pH 4-5 und pH 9-10 aus. Nach dem Abdampfen des Äthers wird der kristalline Rückstand aus Petroläther (Sdp. 100-140°)/Essigester umkristallisiert. Man erhält 6.7 g 3-Methyl-5-phenyl-1-(p-biphenylyl)-pyrazol-4-essigsäure-äthylester vom F. 105-107°; Ausbeute 62 % der Theorie. F. 108-109° nach dem Umkristallisieren aus Petroläther (Sdp. 100-140°).
- (b) Die Verseifung des Esters erfolgt wie in Beispiel 1 (b) beschrieben. Man erhält 3-Methyl-5-phenyl-1-(p-biphenylyl)-pyrazol-4-essigsäure in 84 % Ausbeute. F. 255-258°.

Beispiel 20

11.5 g 3-(p-Chlorbenzoyl)-lävulinsäure-äthylester, 4.9 g Phenylhydrazin, 2.8 g Eisessig und 10 ml Äthanol werden 3.5 Stunden unter Rückfluss erhitzt, die Lösung eingeeengt, mit 100 ml Benzol versetzt und bei pH 3 mit Wasser ausgeschüttelt. Die benzolische Phase wird eingeeengt und mit 30 ml Äthanol und 20 ml 2n Natronlauge 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Die weitere Aufarbeitung erfolgt analog Beispiel 1 (b). Man erhält 9.6 g 3-Methyl-1-phenyl-5-(p-chlor-phenyl)-pyrazol-4-essigsäure; Ausbeute 72 % der Theorie. F. 174-177°.

Der als Ausgangsprodukt benötigte 3-(p-Chlorbenzoyl-lävulinsäureäthylester kann in nicht beanspruchter Weise wie folgt hergestellt werden: p-Chloracetophenon, Essigsäureäthylester und Natriumhydrid werden nach dem Verfahren von Swamer und Hauser, J. Am. Chem. Soc. 72, 1352 (1952), zu p-Chlorbenzoylacetone kondensiert und dieses mit Bromessigsäureester und Natriumhydrid in Dimethylformamid in 83 % Ausbeute alkyliert. Kp._{0,01} 140-150°.

Beispiel 21

8.0 g 3.3-Dibenzoyl-propionsäure-äthylester, 5.9 g p-Chlorphenylhydrazin-sulfat, 2.5 g Natriumacetat und 3.0 g Eisessig werden analog Beispiel 2 (a) umgesetzt. Man erhält 7.9 g 3.5-Diphenyl-1-(p-chlorphenyl)-pyrazol-4-essigsäure; Ausbeute 78 % der Theorie. F. 193-194°.

Beispiel 22

Analog Beispiel 21 erhält man aus 8.0 g 3.3-Dibenzoyl-propionsäure-äthylester, 5.5 g o-Chlorphenylhydrazinhydrochlorid, 2.5 g Natriumacetat und 4.0 g Eisessig 3.7 g 3.5-Diphenyl-1-(o-chlor-phenyl)-pyrazol-4-essigsäure vom F. 191-193°; Ausbeute 37 % der Theorie.

Beispiel 23

(a) 6.0 g 3.3-Dibenzoyl-propionsäure-äthylester, 3.7 g (2,4,6-Trifluor-m-tolyl)-hydrazin, 1.3 g Eisessig und 40 ml Chlorbenzol werden 6 Stunden zum Sieden erhitzt, wobei das entstehende Reaktionswasser abdestilliert wird. Man schüttelt die Reaktionslösung mit Wasser aus, engt ein und chromatographiert den Rückstand über neu -

trales Kieselgel mit einem Gemisch aus Essigester/
Benzol/Cyclohexan. Man erhält 5.3 g 3.5-Diphenyl-1-
(α,α,α -trifluor-m-tolyl)-pyrazol-4-essigsäure-äthyl-
ester (60 % der Theorie) vom F. 73-80°. Nach dem Um-
kristallisieren aus Methanol F. 78-80°.

- (b) Die Verseifung des Esters analog Beispiel 1 (b) er-
gibt in 81 % Ausbeute 3.5-Diphenyl-1-(α,α,α -trifluor-
m-tolyl)-pyrazol-4-essigsäure. F. 166-167°.

Beispiel 24

6.2 g 3.3-Dibenzoyl-propionsäure-äthylester, 1.0 g
Methylhydrazin und 4 g Eisessig werden 4 Stunden zum
Sieden erhitzt, die Reaktionslösung eingeengt, in Benzol
aufgenommen und mit Wasser extrahiert. Nach dem Abdestillie-
ren des Benzols wird der rohe Ester 2 Stunden mit 2.0 g Natri-
umhydroxid, 20 ml Äthanol und 20 ml Wasser zum Sieden er-
hitzt, analog Beispiel 2 (a) weiter aufgearbeitet und
schliesslich aus Benzol/Petroläther (Sdp. 50-70°) um-
kristallisiert. Man erhält 3.9 g 1-Methyl-3.5-diphenyl-
pyrazol-4-essigsäure. Ausbeute 67 % der Theorie.
F. 170-172°.

Beispiel 25

- (a) Zu einer Lösung von ¹⁵ ~~1.5~~ g 3.3-Dibenzoyl-propion-
säureäthylester und 3 g Eisessig in 90 ml Äthanol
werden bei Raumtemperatur in 1 Stunde eine Lösung
von 3.0 g Hydrazinhydrat in 10 ml Äthanol zugetropft
und anschliessend 3 Stunden nachgerührt. Man klärt

109817/2203

BAD ORIGINAL

mit Aktivkohle, versetzt mit 150 ml Wasser und kühlt im Eisbad. Der Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet, in 400 ml Benzol aufgenommen, die benzolische Lösung mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Wasser ausgeschüttelt und getrocknet. Man engt ein auf ein kleines Volumen und fällt mit der dreifachen Menge Cyclohexan. Man erhält 13.1 g 3.5-Diphenyl-1H-pyrazol-4-essigsäure-äthylester; Ausbeute 86 % der Theorie, F. 117-118°.

- (b) 3 g des Esters werden mit 15 ml Äthanol, 15 ml Wasser und 3 g Natriumhydroxid 4 Stunden zum Sieden erhitzt. Man erhält 2.5 g 3.5-Diphenyl-1H-pyrazol-4-essigsäure; Ausbeute 92 % der Theorie. F. 210-211°.

Beispiel 26

5.0 g 3.5-Diphenyl-1H-pyrazol-4-essigsäure-äthylester, 0.8 g 50 proz. Natriumhydroxid (in Paraffinöl) und 2.5 g n-Butylbromid werden in Dimethylformamid 5 Stunden bei Raumtemperatur umgesetzt und analog Beispiel 11 (a) zum rohen Pyrazolessigester aufgearbeitet, der mit 4.0 g Natriumhydroxid in 50 %igem Äthanol verseift und analog Beispiel 1(a) aufgearbeitet wird. Man erhält 3.5 g 1-n-Butyl-3.5-diphenyl-pyrazol-4-essigsäure; Ausbeute 64 % der Theorie. F. 97-98°.

Beispiel 27

- (a) 12.0 g 3.3-Bis-(p-chlorbenzoyl)-propionsäure-äthylester, 3.9 g Phenylhydrazin und 2.7 g Eisessig werden 6 Stunden in einer Stickstoffatmosphäre zum Sieden erhitzt, mit Benzol versetzt und mit Wasser bei

pH 2-3 ausgeschüttelt. Die benzolische Lösung wird zur Trockne eingeengt und der kristalline Rückstand aus Cyclohexan/Petroläther (Sdp. 50-70°) umkristallisiert. Man erhält 13.0 g 1-Phenyl-3,5-bis-(p-chlor-phenyl)-pyrazol-4-essigsäure-äthylester; Ausbeute 91 % der Theorie. F. 120 - 122°.

Der als Ausgangsprodukt benötigte 3,3-bis-(p-chlorbenzoyl)-propionsäure-äthylester wird in hier nicht beanspruchter Weise analog Beispiel 2(b) aus 1,3-Bis-(p-chlorphenyl)-1,3-propandion und Bromessigsäure-äthylester hergestellt. F. 108°.

- (b) 12.5 g des Pyrazolessigesters werden entsprechend Beispiel 1 (b) 1.5 Stunden verseift und aufgearbeitet. Man erhält 8.9 g 1-Phenyl-3,5-bis-(p-chlorphenyl)-pyrazol-4-essigsäure; Ausbeute 83 % der Theorie. F. 204-206°.

Beispiel 28

- (a) 20 g 1,3-Bis-(m-methoxy-phenyl)-1,3-propandion werden mit 12.9 g Bromessigsäureäthylester und 3.4 g 50 %igem Natriumhydrid analog Beispiel 2 (b) alkyliert und das rohe Alkylierungsprodukt mit 8.0 g Phenylhydrazin entsprechend Beispiel 2 (c) zum Pyrazolester umgesetzt. Durch Verseifung erhält man 9.7 g 1-Phenyl-3,5-bis-(m-methoxy-phenyl)-pyrazol-4-essigsäure; Ausbeute 33 % der Theorie. bezogen auf das Diketon. F. 129-131°.
- (b) 1,3-Bis-(m-methoxy-phenyl)-1,3-propandion wurde analog dem Verfahren von SWAMER und HAUSER, J. Am. Chem. Soc. 72, 1352 (1950) aus m-Methoxy-benzoesäuremethylester, m-Methoxy-acetophenon und Natriumhydrid hergestellt. F. 69-71°.

109817/2203

BAD ORIGINAL

Beispiel 29

11.8 g 3.3-Dibenzoyl-propionsäure-äthylester, 5.5 g Cyclohexyl-hydrazin und 3.0 g Eisessig werden 4 Stunden auf 140° erhitzt. Die weitere Aufarbeitung und Verseifung erfolgt analog Beispiel 2 (a). Man erhält 11.1 g 1-Cyclohexyl-3.5-diphenyl-pyrazol-4-essigsäure; Ausbeute 81 % der Theorie. F. 229-231°.

Beispiel 30

- (a) 10 g 4-Dimethylamino-3-benzoyl-buten-(3)-säure-methylester und 4.7 g Phenylhydrazin werden 4 Stunden auf 100° erwärmt, die Reaktionsmischung in Benzol aufgenommen und bei pH 3-4 mit Wasser extrahiert. Die Lösung wird eingeeengt und der rohe Pyrazolessigester analog Beispiel 1 (b) in 20 ml Methanol und 25 ml 2n Natronlauge verseift. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther (Kp. 50-70°) erhält man 7.1 g 1.5-Diphenyl-pyrazol-4-essigsäure; Ausbeute 63 % der Theorie. F. 107-110°.
- (b) 4-Dimethylamino-3-benzoyl-buten-(3)-säure-methylester wird in hier nicht beanspruchter Weise wie folgt hergestellt: 23 g 3-Benzoyl-propionsäure-methylester, 30 g Dimethylformamid-dimethylacetal und 1 g Eisessig werden 8 Stunden in einem Bad von 120° erhitzt und dann in 3 Stunden das entstandene Methanol abdestilliert. Die Reaktionslösung wird i. Vak. eingeeengt und der Rückstand aus Benzol/Petroläther (Kp. 50-70°) umkristallisiert. Man erhält 14 g Produkt. F. 114-115°.

Beispiel 31

5.5 g 4-Dimethylamino-3-benzoyl-buten-(3)-säuremethylester, 4.7 g p-Chlorphenylhydrazin-sulfat, 2.0 g Natriumacetat und 20 ml Eisessig werden 30 Min. zum Sieden erhitzt und analog Beispiel 2 (a) weiter aufgearbeitet. Man erhält 4.7 g 5-Phenyl-1-(p-chlorphenyl)-pyrazol-4-essigsäure; Ausbeute 67 % der Theorie. F. 110-111°.

Beispiel 32

5 g 4-Dimethylamino-3-(p-chlorbenzoyl)-buten-(3)-säuremethylester, 2.0 g Phenylhydrazin und 1.0 g Eisessig werden 3 Stunden auf 110° erwärmt. Man arbeitet analog Beispiel 2 (a) auf und erhält 4.1 g 1-Phenyl-5-(p-chlorphenyl)-pyrazol-4-essigsäure; Ausbeute 73 % der Theorie. F. 185-186°.

4-Dimethylamino-3-(p-chlorbenzoyl)-buten-(3)-säuremethylester wird in nicht beanspruchter Weise analog Beispiel 31 (b) aus 3-(p-Chlorbenzoyl)-propionsäuremethylester und Dimethylformamiddimethylacetal hergestellt. F. 100-101°.

Beispiel 33

Aus 4-Dimethylamino-3-(p-chlorbenzoyl)-buten-(3)-säuremethylester, p-Chlorphenylhydrazin-sulfat und Natriumacetat wird analog Beispiel 31 in 60 %iger Ausbeute 1.5-Bis-(p-chlorphenyl)-pyrazol-4-essigsäure erhalten. F. 195-196°.

Beispiel 34

10 g Diisovalerylmethan (vgl. SWAMER und HAUSER) werden analog Beispiel 2 (b) mit 1.3 g 50 %igem Natriumhydrid und 10 g Bromessigsäureäthylester zur Umsetzung gebracht. Nach dem Einengen der benzolischen Lösung wird der Rückstand ungereinigten 3.3-Diisovalerylpropionsäure-äthylesters mit 6.5 g Phenylhydrazin und 4 g Eisessig 2 Stunden zum Sieden erhitzt und analog Beispiel 2 (c) aufgearbeitet und verseift. Man erhält 7.5 g 3.5-Diisobutyl-1-phenyl-pyrazol-4-essigsäure; Ausbeute 44 % der Theorie, bezogen auf Diisovalerylmethan. F. 125-126°.

Beispiel 35

8 g 1-Cyclohexyl-3-p-tolyl-1.3-propandion werden wie in Beispiel 34 mit 6.3 g Bromessigsäureäthylester und 1.6 g 50 %igem Natriumhydrid umgesetzt, das rohe Alkylierungsprodukt mit 3.8 g Phenylhydrazin zum Pyrazolester umgesetzt und dieser ohne weitere Reinigung der alkalischen Verseifung unterworfen. Man erhält 9.1 g 3-Cyclohexyl-1-phenyl-5-(p-tolyl)-pyrazol-4-essigsäure; Ausbeute 74 % der Theorie. F. 189-191°.

1-Cyclohexyl-3-(p-tolyl)-1.3-propandion wurde aus 4-Methyl-acetophenon, Cyclohexancarbonsäuremethylester und Natriumhydrid analog dem Verfahren von SWAMER und HAUSER hergestellt. F. 55-56°.

Beispiel 36

- (a) 18 g 2-Methyl-3.3-diacetyl-propionsäure-äthylester, 10.5 g Phenylhydrazin und 6.5 g Eisessig werden 5 Stunden zum Sieden erhitzt. Die weitere Aufarbeitung und Verseifung erfolgt analog Beispiel 2 (a). Man erhält 14.6 g α -3.5-Trimethyl-1-phenylpyrazol-4-essigsäure; Ausbeute 71 % der Theorie. F. 129 - 130°.
- (b) 2-Methyl-3.3-diacetyl-propionsäure-äthylester wird durch Alkylierung von Acetylaceton mit α -Brompropionsäureäthylester und Natriumhydrid in Dimethylformamid als Lösungsmittel hergestellt; Ausbeute 59 % der Theorie. Kp.₁₀ 125-130°.

Beispiel 37

20 g 1.3-Diphenyl-1.3-propandion, 4.3 g 50 %iges Natriumhydrid (in Paraffinöl) und 20 g α -Brompropionsäure-äthylester werden in 300 ml Dimethylformamid 20 Stunden bei Raumtemperatur und 20 Stunden bei 50° gerührt und analog den Beispielen 2 (b) und 2 (c) der entstehende 2-Methyl-3.3-dibenzoyl-propionsäure-äthylester aufgearbeitet, das Rohprodukt mit 9.0 g Phenylhydrazin und 8 g Eisessig umgesetzt und der rohe Pyrazolester verseift. Man erhält 5.7 g α -Methyl-1.3.5-triphenyl-pyrazol-4-essigsäure; Ausbeute 17 % der Theorie, bezogen auf das Diketon. F. 95-99°.

Beispiel 38

Eine Lösung von 2.3 g 3.5-Dimethyl-1-phenyl-pyrazol-4-essigsäure in der äquivalenten Menge Natronlauge wird zur Trockne eingeengt und der Rückstand mit Aceton verrührt. Man erhält das Natrium-Salz der Säure vom F. 216-217°. In der gleichen Weise wird das Natriumsalz der 1.3.5-Tri-phenyl-pyrazol-4-essigsäure hergestellt. F. 209-210°.

Beispiel 39

Eine konzentrierte Lösung des Natrium-Salzes der 3.5-Dimethyl-1-phenyl-pyrazol-4-essigsäure wird mit gesättigter Calciumchloridlösung versetzt. Der Niederschlag wird mit Calciumchloridlösung und wenig eiskaltem Wasser gewaschen. Das Calcium-Salz der Säure schmilzt bei 285-290° unter Zersetzung.

Beispiel 40.

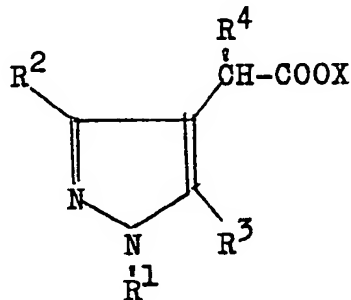
Durch Zutropfen eines kleinen Überschusses Morpholin zu einer Lösung von 3.5-Dimethyl-1-phenyl-pyrazol-4-essigsäure in Äther erhält man das Morpholin-Salz der Säure als Niederschlag. F. 131-132°.

- Patentansprüche -

COPY

Patentansprüche

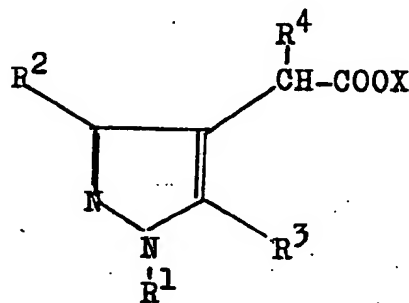
1. Substituierte Pyrazol-4-essigsäuren und deren Salze mit anorganischen und organischen Basen der allgemeinen Formel I



in welcher R^1 , R^2 , R^3 entweder gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, eine niedere oder mittlere, geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylgruppe, vorzugsweise mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkyl- oder Cycloalkenylgruppe, vorzugsweise mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Arylgruppe, vorzugsweise eine Phenylgruppe, die auch ein bis zwei gleiche oder verschiedene Substituenten, vorzugsweise Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Halogen, beispielsweise Fluor, Chlor und Brom, Alkoxy- oder Alkylmercaptogruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethylgruppe und eine Phenylgruppe tragen kann bedeuten, wobei nicht gleichzeitig R^2 Wasserstoff und R^3 Wasserstoff oder eine Methylgruppe sein soll, R^1 zusätzlich für eine Benzylgruppe, die im Ring auch als Substituenten ein Halogenatom oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen tragen kann, steht, R^4 eine niedere Alkylgruppe

mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet und X Wasserstoff oder ein salzbildendes pharmakologisch vertretbares ein- oder mehrwertiges Kation Y, beispielsweise Lithium, Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium und Aluminium oder ein, gegebenenfalls auch quartäres Ammoniumion von Stickstoffbasen, wie z.B. Ammoniak, Äthanolamin, Diäthanolamin, Triäthanolamin, Äthylendiamin, Glucosamin oder N-Methylglucosamin, bezeichnet.

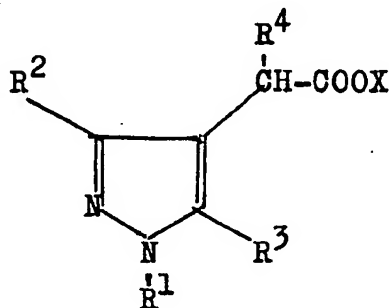
2. Substituierte Pyrazol-4-essigsäuren und deren Salze mit anorganischen und organischen Basen der allgemeinen Formel I



in denen X die in Anspruch 1 genannte Bedeutung und die Substituenten R^1 , R^2 , R^3 und R^4 folgende Bedeutung haben:

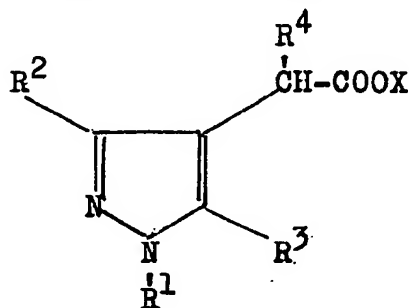
- R^1 : H-, CH_3 -, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$ -, $n\text{-C}_4\text{H}_9$ -, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -, $\text{Cyclo-C}_6\text{H}_{11}$ -, $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2$ -, $p\text{-Cl-C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$ -, C_6H_5 -, $p\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$ -, $m\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$ -, $o\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$ -, $p\text{-CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4$ -, $m\text{-CF}_3-\text{C}_6\text{H}_4$ -, $p\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$ -, $3,4\text{-(CH}_3\text{O)}_2\text{-C}_6\text{H}_3$ -, $p\text{-C}_6\text{H}_5\text{-C}_6\text{H}_4$ -
- R^2 : H-, CH_3 -, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2$ -, $\text{Cyclo-C}_6\text{H}_{11}$ -, C_6H_5 -, $p\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$ -, $m\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$ -
- R^3 : CH_3 -, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2$ -, C_6H_5 -, $p\text{-CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4$ -, $p\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$ -, $m\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$ -
- R^4 : H, CH_3 .

3. Antiphlogistisch, analgetisch und antipyretisch wirkende substituierte Pyrazol-4-essigsäuren und deren Salze mit anorganischen und organischen Basen der allgemeinen Formel I



wobei die Substituenten R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und X die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

4. Antiphlogistisch, analgetisch und antipyretisch wirkende substituierte Pyrazol-4-essigsäuren und deren Salze mit anorganischen und organischen Basen der allgemeinen Formel I



wobei die Substituenten R^1 , R^2 , R^3 , und R^4 die im Anspruch 2 angegebene Bedeutung haben.

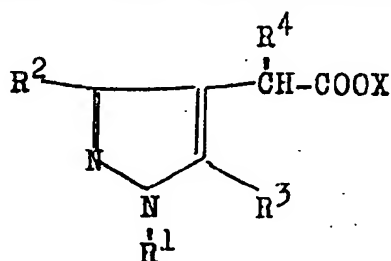
5. 3,5-Dimethyl-1-phenyl-pyrazol-4-essigsäure und deren Salze mit anorganischen und organischen Basen.

6. 1,3,5-Triphenyl-pyrazol-4-essigsäure und deren Salze mit anorganischen und organischen Basen.
7. 3,5-Dimethyl-1- [3,4-dimethoxy-phenyl-(1)] -pyrazol-4-essigsäure und deren Salze mit anorganischen und organischen Basen.
8. 3,5-Dimethyl-1-(p-tolyl)-pyrazol-4-essigsäure und deren Salze mit anorganischen und organischen Basen.
9. 3,5-Dimethyl-1-(α,α,α -trifluor-m-tolyl)-pyrazol-4-essigsäure und deren Salze mit anorganischen und organischen Basen.
10. 3,5-Dimethyl-1-(p-methoxy-phenyl)-pyrazol-4-essigsäure und deren Salze mit anorganischen und organischen Basen.
11. 3,5-Dimethyl-1-(p-chlorphenyl)-pyrazol-4-essigsäure und deren Salze mit anorganischen und organischen Basen.
12. 3,5-Dimethyl-1-(m-chlorphenyl)-pyrazol-4-essigsäure und deren Salze mit anorganischen und organischen Basen.
13. 3,5-Dimethyl-1H-pyrazol-4-essigsäure und deren Salze mit anorganischen und organischen Basen.
14. 3,5-Dimethyl-1-n-butyl-pyrazol-4-essigsäure und deren Salze mit anorganischen und organischen Basen.
15. 3,5-Dimethyl-1-isoamyl-pyrazol-4-essigsäure und deren Salze mit anorganischen und organischen Basen.

16. 3,5-Dimethyl-1-allyl-pyrazol-4-essigsäure und deren Salze mit anorganischen und organischen Basen.
17. 3,5-Dimethyl-1-benzyl-pyrazol-4-essigsäure und deren Salze mit anorganischen und organischen Basen.
18. 3,5-Dimethyl-1-(p-Chlor-benzyl)-pyrazol-4-essigsäure und deren Salze mit anorganischen und organischen Basen.
19. 3,5-Dimethyl-1-(p-biphenylyl)-pyrazol-4-essigsäure und deren Salze mit anorganischen und organischen Basen.
20. 3-Methyl-1,5-diphenyl-pyrazol-4-essigsäure und deren Salze mit anorganischen und organischen Basen.
21. 3-Methyl-5-phenyl-1-(m-chlor-phenyl)-pyrazol-4-essigsäure und deren Salze mit anorganischen und organischen Basen.
22. 3-Methyl-5-phenyl-1-(p-chlor-phenyl)-pyrazol-4-essigsäure und deren Salze mit anorganischen und organischen Basen.
23. 3-Methyl-5-phenyl-1-(p-biphenylyl)-pyrazol-4-essigsäure und deren Salze mit anorganischen und organischen Basen.
24. 3-Methyl-1-phenyl-5-(p-chlor-phenyl)-pyrazol-4-essigsäure und deren Salze mit anorganischen und organischen Basen.
25. 3,5-Diphenyl-1-(p-chlorphenyl)-pyrazol-4-essigsäure und deren Salze mit anorganischen und organischen Basen.
26. 3,5-Diphenyl-1-(o-chlorphenyl)-pyrazol-4-essigsäure und deren Salze mit anorganischen und organischen Basen.

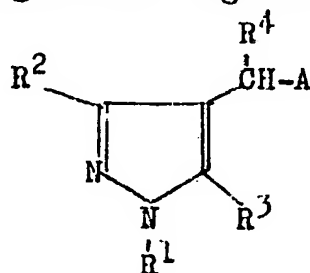
27. 3,5-Diphenyl-1-(α,α,α -trifluor-m-tolyl)-pyrazol-4-essigsäure und deren Salze mit anorganischen und organischen Basen.
28. 1-Methyl-3,5-diphenyl-pyrazol-4-essigsäure und deren Salze mit anorganischen und organischen Basen.
29. 3,5-Diphenyl-1H-pyrazol-4-essigsäure und deren Salze mit anorganischen und organischen Basen.
30. 1n-Butyl-3,5-diphenyl-pyrazol-4-essigsäure und deren Salze mit anorganischen und organischen Basen.
31. 1-Phenyl-3,5-bis-(p-chlorphenyl)-pyrazol-4-essigsäure und deren Salze mit anorganischen und organischen Basen.
32. 1-Phenyl-3,5-bis-(m-methoxyphenyl)-pyrazol-4-essigsäure und deren Salze mit anorganischen und organischen Basen.
33. 1-Cyclohexyl-3,5-diphenyl-pyrazol-4-essigsäure und deren Salze mit anorganischen und organischen Basen.
34. 1,5-Diphenyl-pyrazol-4-essigsäure und deren Salze mit anorganischen und organischen Basen.
35. 5-Phenyl-1-(p-chlorphenyl)-pyrazol-4-essigsäure und deren Salze mit anorganischen und organischen Basen.
36. 1-Phenyl-5-(p-chlorphenyl)-pyrazol-4-essigsäure und deren Salze mit anorganischen und organischen Basen.
37. 1,5-Bis-(p-chlorphenyl)-pyrazol-4-essigsäure und deren Salze mit anorganischen und organischen Basen.

38. 3,5-Diisobutyl-1-phenyl-pyrazol-4-essigsäure und deren Salze mit anorganischen und organischen Basen.
39. 3-Cyclohexyl-1-phenyl-5-(p-tolyl)-pyrazol-4-essigsäure und deren Salze mit anorganischen und organischen Basen.
40. α ,3,5-Trimethyl-1-phenyl-pyrazol-4-essigsäure und deren Salze mit anorganischen und organischen Basen.
41. α -Methyl-1,3,5-triphenyl-pyrazol-4-essigsäure und deren Salze mit anorganischen und organischen Basen.
42. Pharmazeutische Zubereitungen, die eine wirksame Dosis einer Verbindung nach Anspruch 1 bis 41 neben gebräuchlichen Zusatz- und Trägerstoffen enthalten.
43. Verfahren zur Herstellung der substituierten Pyrazol-4-essigsäuren und deren Salze mit anorganischen und organischen Basen der allgemeinen Formel I



in welcher die Substituenten R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und X die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, dass man

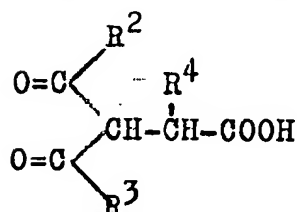
a) Verbindungen der allgemeinen Formel II



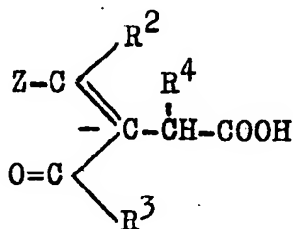
BAD ORIGINAL

in der A für ein funktionelles Derivat der Carboxylgruppe, vorzugsweise für eine Ester-, Thioester-, Amid-, Thioamid-, Hydrazid-, Azid-, Iminoester-, Amidin-, Nitril-, Hydroxamsäure- oder Trihalogenmethangruppe steht und die Reste R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, in neutralem, saurem oder alkalischem Milieu der Hydrolyse oder, wenn A für eine tertiäre Alkylestergruppe, vorzugsweise eine tertiäre Butylestergruppe steht, der Thermolyse und wenn A für eine Benzylestergruppe steht, der Hydrogenolyse unterwirft und die Säuren der Formel I ($X=H$) gegebenenfalls durch Ansäuern aus den Lösungen ihrer Salze in Freiheit setzt bzw. die Salze durch Einengen oder Aussalzen aus der alkalischen Lösung ausfällt,

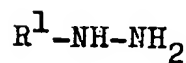
- b) β -Dicarbonylverbindungen der Formel III bzw. die Derivate deren Enolform der Formel IV, mit Hydrazinen der Formel V



III



IV



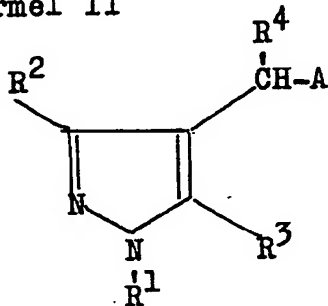
V

umsetzt, wobei in den Formeln III bis V die Substituenten R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die gleiche Bedeutung haben wie in Formel I und Z für die Gruppen OH, OR, OCOR, NH_2 und NR^2 sowie R für einen Niederalkylrest stehen,

- c) die Salze der Formel I ($X=Y$) durch Umsetzung der freien Säuren mit entsprechenden anorganischen und organischen Basen gewinnt oder über eine doppelte

Umsetzung durch Austausch des Kations Y_1 in einem Salz der Formel I ($X=Y_1$) gegen ein anderes Kation Y_2 , wobei Y_1 und Y_2 ungleich, aber sonst gleichbedeutend mit Y sind.

44. Substituierte Pyrazol-4-essigsäurederivate der allgemeinen Formel II



in denen A für COOCH_3 , COOC_2H_5 , CN und CONH_2 steht und die Substituenten R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung haben.